

Über strukturanaloge Verbindungen und Komplexsalze der p-Aminosalicylsäure

Verkürzte Fassung der INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

FERNAND ZUBER

aus Günsberg (Solothurn)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.

1952



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548223_0043

Über strukturanaloge Verbindungen und Komplexsalze der p-Aminosalicylsäure

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

FERNAND ZUBER

aus Günsberg (Solothurn)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.

1952

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 27. Februar 1951.

Prof. Dr. *A. Ostrowski*
Dekan.

Herrn *Fernand Zuber* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 27. Febr. 1951 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 27. Febr. 1951 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

*Über strukturanaloge Verbindungen und Komplexsalze
der p-Aminosalicylsäure*

kann eingesehen werden:

1. im Anorg.-chem. Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



A MES CHERS PARENTS

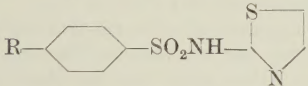
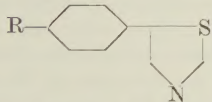
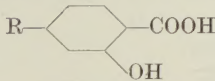
An dieser Stelle möchte ich meinem verehrten
Lehrer,

Herrn Professor *H. Erlenmeyer*,
für seine Ratschläge und seine Hilfe meinen besten
Dank aussprechen.

Über vergleichende Untersuchungen mit NH₂- und F-Verbindungen

Von den drei Halogenionen besitzt das Fluor die stärksten „basischen“ Eigenschaften, wie aus der Möglichkeit der Herstellung des dem Ammonium- bzw. Hydroxonium- entsprechenden Fluoronium-Perchlorats mit dem Ion HFH^+ abzuleiten ist¹⁾. Es war daher von Interesse, zu erfahren, ob die Ähnlichkeit der Verbindungen mit der NH₂-Gruppe und F als Substituenten besonders ausgeprägt ist. Im Zusammenhang mit diesem Problem haben wir deshalb zu den in Tabelle I angegebenen, biologisch wirksamen NH₂-Verbindungen die entsprechenden isosteren Fluorverbindungen hergestellt.

Tabelle I.

Verbindung	Grenzkonzentration		Test
	R = NH ₂	R = F	
	I 10 ⁻⁵	IV > 10 ⁻³	St. a.
	II 10 ⁻⁷	V 10 ⁻⁴	Tbc.
	III 2,5 · 10 ⁻⁶	VI 10 ⁻³	Tbc.

Über die Verbindungen IV und V konnten wir keine Angaben in der Literatur finden, Verbindung VI wurde von *H. H. H. Hodgson & J. Nixon*²⁾ bereits früher hergestellt und von uns auf einem anderen Wege gewonnen.

Tabelle I enthält weiterhin Angaben über die bakteriostatischen Wirkungen der zu vergleichenden NH₂- bzw. Fluor-Verbindungen, sowie die zur Bewertung verwendeten Testmethoden. Die Zahlen geben die für eine totale Hemmwirkung notwendigen Konzentrationen in Mol/Liter an³⁾.

¹⁾ Siehe z.B. *G. Schwarzenbach*, Allgemeine und anorganische Chemie, Stuttgart 1948, S. 245.

²⁾ Soc. **1929**, 1632.

³⁾ Über andere Isostere zur Verbindung II bzw. V siehe *H. Erlenmeyer, J. Eckenstein, E. Sorkin & H. Meyer*, *Helv.* **33**, 1271 (1950).

Die Darstellung der Fluor-Verbindungen erfolgte nach der Methode von *Schiemann*¹⁾ aus den entsprechenden Aminen.

Experimenteller Teil²⁾.

Diazoniumborfluorid-Komplex des Sulfathiazols. 12,5 g Sulfathiazol wurden in 12,5 cm³ konz. HCl und 55 cm³ Wasser gelöst. Zur gekühlten und mechanisch gerührten Lösung wurde langsam eine Lösung von 3,5 g Natriumnitrit in wenig Wasser zugefügt. Daneben wurden 3,4 g Borsäure in 7 g 60-proz. Flußsäure gelöst und nach Abkühlung in das rote Diazotierungsgemisch gegeben. Der gebildete voluminöse, gelbbraune Niederschlag wurde nach weiterem halbstündigem Rühren filtriert, mehrmals mit Alkohol und Äther gewaschen und mehrere Tage im Schwefelsäureexsikkator getrocknet. Ausbeute 11,5 g (76% d. Th.). Zersp. 115°.

2-(p-Fluorbenzol-sulfonamido)-thiazol (IV). Das Diazoniumborfluorid wurde in einem mit Luftkühler versehenen Kolben gebracht und an einem Punkte erhitzt. Die Zersetzung beginnt sofort und breitet sich über das ganze Salz aus. Zum Schluss wurde der Kolben noch 1 Minute auf freier Flamme erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde in Alkohol gelöst und nach dem Aufkochen mit Tierkohle wurde die filtrierte Lösung eingedampft. Gelbe Kristalle vom Smp. 155°. Zur Analyse wurde wiederholt aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Smp. 174°. Ausbeute 500 mg (5% d. Th.).

4,740 mg Subst. gaben 7,320 mg CO₂ und 1,200 mg H₂O
C₉H₇O₂N₂FS₂ Ber. C 41,86 H 2,71% Gef. C 42,14 H 2,83%

Der Fluornachweis mit der Zirkon-Alizarin-Methode war positiv.

Diazoniumborfluorid-Komplex des 5-(p-Aminophenyl)-thiazols. 1 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol (II) wurde in 1,5 cm³ konz. HBF₄ gelöst und mit 0,2 g Natriumnitrit diazotiert. Der durch Filtration isolierte, gelb gefärbte Diazoniumborfluorid-Komplex zersetzt sich unter Verpuffung bei 135–137°. Ausbeute 0,65 g (90% d. Th.).

5-(p-Fluorphenyl)-thiazol (V). 0,5 g des Diazoniumborfluorid-Komplexes wurden mit 2–3 g Diphenyl gemischt in einem Rundkolben mit leuchtender Flamme erwärmt. Nach vollständiger Reaktion wurde die Masse in Äther gelöst und die Base mit Salzsäure extrahiert. Die salzsaure Lösung wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das übergehende Öl wurde mit Äther aufgenommen und die Lösung über KOH getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde aus Petroläther umkristallisiert. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 60–70° Blocktemperatur destilliert. Ausbeute 0,12 g (13% d. Th.). Smp. 35–37°.

3,538 mg Subst. gaben 7,810 mg CO₂ und 1,048 mg H₂O

3,556 mg Subst. gaben 0,255 cm³ N₂ (22°, 718 mm)

C₉H₆NFS Ber. C 60,35 H 3,34 N 7,82%

Gef. „ 60,24 „ 3,32 „ 7,84%

p-Fluorsalicylsäure-methylester. 25 g p-Aminosalicylsäure-methylester wurden mit 30 cm³ Wasser und 35 g konz. Salzsäure vermischt und bei –15° mit 11 g Natriumnitrit in 45 cm³ Wasser diazotiert. Dazu wurde eine Lösung von 10 g Borsäure in 20 g 60-proz. Flußsäure gegeben. Der braune Niederschlag wurde filtriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute an Diazoniumborfluorid-Komplex 17 g. Zersetzungstemperatur 93°.

13,5 g des Diazoniumborfluorids wurden wie beschrieben zersetzt. Die Reaktionsmasse wurde mit Wasserdampf destilliert. Aus dem Destillat kristallisierte der gesuchte p-Fluorsalicylsäure-methylester. Ausbeute 2,7 g (31% d. Th., bezogen auf Diazoniumborfluorid).

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum sublimiert. Farblose Kristalle vom Smp. 39–40°.

4,367 mg Subst. gaben 9,000 mg CO₂ und 1,680 mg H₂O
C₉H₇O₃F Ber. C 56,40 H 4,10% Gef. C 56,24 H 4,31%

¹⁾ Organic Reactions v, 193; vgl. Org. Synth. Coll. Vol. 2, 299 (1947); B. 60, 1186 (1927).

²⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind im Kupferblock bestimmt und unkorrigiert.

p-Fluorsalicylsäure (VI). 2,5 g p-Fluorsalicylsäureester wurden in einem Überschuss eines Gemisches gleicher Teile Methanol und 2-n. Natronlauge gelöst und einen Tag bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der für Säuren üblichen Aufarbeitung wurden schliesslich 1,7 g (74% d. Th.) p-Fluorsalicylsäure erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 50—60° sublimiert (geringe Decarboxylierung). Smp. 185°.

3,791 mg Subst. gaben 7,412 mg CO₂ und 1,180 mg H₂O

C₇H₅O₃F Ber. C 53,84 H 3,20% Gef. C 53,36 H 3,48

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

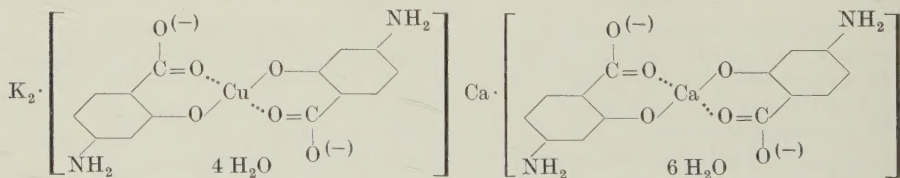
Wir möchten an dieser Stelle der *CIBA Aktiengesellschaft* sowie Herrn Dr. H. Meyer von der Hygienischen Anstalt der Universität Basel für die biologische Prüfung der Verbindungen danken.

Zusammenfassung.

Es werden die Eigenschaften des 2-(p-Fluorbenzol-sulfonamido)-thiazols, des 5-(p-Fluorphenyl)-thiazols und der p-Fluorsalicylsäure beschrieben.

Über die Eigenschaften einiger Metallkomplexe der p-Aminosalicylsäure

Von der p-Aminosalicylsäure (PAS) war auf Grund der Struktur zu erwarten, dass sie ähnlich wie Salicylsäure Cu^{++} und andere Ionen komplex zu binden vermag. Wir konnten solche Koordinationsverbindungen von der Formel



auch präparativ gewinnen.

Das Kupfersalz der PAS bereiteten wir aus dem Natriumsalz der PAS durch Umsetzung mit Kupfersulfat¹⁾. Mit Kaliumhydroxyd in Alkohol wurde hieraus das gesuchte Kaliumsalz der komplexen Kupferverbindung der PAS erhalten.

¹⁾ Siehe *E. Carl & P. Marquardt*, Z. Naturforschg. **4b**, 280 (1949).

Das Calciumsalz der Calcium-Komplexverbindung der PAS erhielten wir durch Umsetzung des Calciumsalzes der PAS mit Calciumhydroxyd.

Da es im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen über die Abhängigkeit der tuberkulostatischen Wirkung von der Gegenwart von Cu^{++} von Interesse war, zu erfahren, ob und in welchem Umfang sich die Aktivität der PAS und des Cu enthaltenden Komplexsalzes durch die Gegenwart von Cu^{++} beeinflussen lässt, haben wir eine Reihe von Prüfungen¹⁾ durchgeführt, deren Ergebnisse aus der Tabelle zu erschen sind.

Cu^{++}	Verbindung	Total hemmende Grenzkonz. mol/l	
		Lockemann-Nährlösung	Kirchner-Nährlösung
—	PAS	m/50000	m/40000
m/5000	PAS	m/50000	m/500000
—	$\text{K}_2[\text{Cu}(\text{PAS})_2]^{-2}$	m/50000	m/50000
m/1000	$\text{K}_2[\text{Cu}(\text{PAS})_2]^{-2}$	m/50000	m/500000

In Tbc-Kulturen, die in einer *Lockemann*-Nährlösung an der Oberfläche wachsen, ist also keine ausgeprägte Verstärkung der Wirkung durch Cu^{++} zu beobachten. Hingegen nimmt die tuberkulostatische Wirkung sowohl der PAS als auch des Cu-Komplexes der PAS in Gegenwart von Cu^{++} in serumhaltigem Milieu erheblich zu.

Bei einer Diskussion, ob die Wirkung des PAS nur mit der Komplexbildungsfähigkeit dieser Verbindung in Zusammenhang zu bringen ist, ist zu bedenken, dass auch die isostere 4-Amino-2-jodbenzoesäure, für die keine vergleichbare Komplexbildung anzunehmen ist, tuberkulostatisch wirksam ist²⁾. Möglicherweise liegt zwar der Wirkung dieser Verbindung ein anderer Mechanismus zugrunde. Aber auch die deutliche und strukturspezifisch antagonistische Wirkung, die PAB³⁾ und Salicylsäure⁴⁾ gegenüber der durch PAS bewirkten Wachstumshemmung zeigen, lässt sich nicht einfach mit einer solchen Annahme vereinbaren. Eine Deutungsmöglichkeit bietet die Vorstellung, dass der Stoffwechsel der Mikroben durch Cu^{++} gesteigert wird, womit auch eine vermehrte Aufnahme der Wirkstoffe verbunden sein kann. Neben der anderen Annahme, dass der Metallkomplex ein erhöhtes Eindringungsvermögen aufweist, ist auch eine dritte Möglichkeit zu

¹⁾ Erwähnt sei die Beobachtung von *G. Domagk*, Am. Rev. Tub. **61**, 8 (1950), wonach die Wirkung der PAS in in-vitro-Versuchen verstärkt wird durch die Gegenwart von Ca-Salzen.

²⁾ *B. Zetterberg*, Acta Pathol. et Microbiol. Scand. Suppl. **I.XXXII** (1949); siehe auch *K. A. Jensen & J. Ploug*, Acta Chem. Scand. **3**, 13 (1949); siehe auch *J. Lehmann*, Hinweis in *Jensen & Ploug*, loc. cit.

³⁾ *G. P. Youmans, G. W. Raleigh & A. W. Youmans*, J. Bact. **54**, 409 (1947); *C. L. Goodacre, B. W. Mitchell & D. E. Seymour*, Quart. J. Pharmacy Pharmacol. **21**, 301 (1948); *J. Lehmann*, Exper. **5**, 365 (1949); *H. Hurni*, Schweiz. Z. Path. u. Bakt. **12**, 282 (1949).

⁴⁾ *G. Ivanovics*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **70**, 462 (1949); vgl. auch *J. Lehmann*, loc. cit.

überprüfen, nämlich, dass durch Cu^{++} und andere Metallionen die Permeabilitätsverhältnisse der äusseren Schichten der Mikroben geändert werden. So ist bei den Tuberkelbazillen in der Grenzschicht eine grössere Menge von Mykolsäure (bzw. Mykolsäure-ester) vorhanden¹⁾, von der anzunehmen ist, dass sie auf Grund ihrer β -Oxycarbonsäurestruktur²⁾ zur Bildung von Metallkomplexen befähigt ist. Die „Struktur“ der Grenzschicht würde alsdann durch die Bildung von Mykolsäure- Cu^{++} -Komplexverbindungen erheblich geändert. Erst weitere Untersuchungen können zur Lösung dieser Probleme führen.

Experimenteller Teil.

Kupfer(II)-Salz der p-Aminosalicylsäure. 9 g (etwas mehr als 0,05 Mol) Natrium-p-aminosalicylat wurden in 50 cm³ Wasser gelöst und mit der Lösung von 65 g Kupfersulfat in 150 cm³ Wasser versetzt. Grün-schwarzes Kupfer-p-aminosalicylat kristallisierte sofort aus. Ausbeute fast quantitativ. Das Salz ist schwer löslich in Wasser, löslich in verdünnter Salzsäure und Ammoniak.

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet; Gewichtsverlust 3,592 mg pro 14,893 mg Subst.

4,320 mg Subst. gaben 7,23 mg CO₂ und 1,38 mg H₂O

6,440 mg Subst. gaben 0,411 cm³ N₂ (21°, 735 mm)

C₁₄H₁₂O₆N₂Cu Ber. C 45,71 H 3,29 N 7,62%

Gef. „ 45,70 „ 3,85 „ 7,17%

C₁₄H₁₂O₅N₂Cu, 6H₂O Ber. H₂O 22,9 Gef. H₂O 24,2%

Kalium-Kupfer(II)-p-aminosalicylat. 0,5 g trockenes Kupfer-p-aminosalicylat wurden mit der Lösung von 0,35 g Kaliumhydroxyd in möglichst wenig Alkohol gemischt³⁾. Die Farbe schlug sofort nach blassgrün um. Die Körnchen des Kupfersalzes wurden mit der alkoholischen Lösung zu einer feinen Suspension verrieben. Das entstandene Kalium-Kupfer-p-aminosalicylat wurde abfiltriert und dreimal mit Alkohol und Äther gewaschen. Man erhält so ein blassgrünes Pulver, leicht löslich in Wasser mit stark alkalischer Reaktion.

Ein luftgetrocknetes Präparat wurde analysiert. Die Analyse deutet auf die Formel C₁₄H₁₀O₅N₂CuK₂, 4 H₂O.

4,609 mg Subst. gaben 5,43 mg CO₂ und 1,44 mg H₂O

4,810 mg Subst. gaben 0,253 cm³ N₂ (20°, 746 mm)

0,1420 g Subst. gaben 0,0174 g Cu (elektrolytisch) und 0,0512 g K₂SO₄

7,165 mg Subst. verloren im Hochvakuum bei 130° 1,045 mg H₂O

C₁₄H₁₀O₅N₂CuK₂, 4H₂O Ber. C 32,58 H 3,52 N 5,43 Cu 12,32 K 15,15 H₂O 13,96%

Gef. „ 32,15 „ 3,50 „ 6,02 „ 12,18 „ 16,08 „ 14,59%

Calcium-Salz der p-Aminosalicylsäure. Äquivalente Mengen PAS und CaCO₃ wurden in dest. Wasser aufgeschlämmt und 4 Stunden gerührt. Es trat sofort CO₂-Entwicklung ein. Nach Beendigung der Reaktion wurde filtriert und das leicht gelbgefärbte Filtrat im Vakuum bei 30–40° Badtemperatur eingeeengt. Das schwach gelbgefärbte Calciumsalz kristallisierte nach einigem Stehen aus. Ausbeute fast quantitativ.

Das Calcium-p-aminosalicylat ist in Wasser und Alkohol gut löslich.

Zur Analyse wurde eine 6 Stunden bei 90° im Vakuum getrocknete Probe in Wasser gelöst, das Calcium als Oxalat gefällt und letzteres mit Kaliumpermanganat titriert.

0,0419 g Subst. verbrauchten 2,40 cm³ 0,1-n. KMnO₄

C₁₄H₁₂O₆N₂Ca Ber. Ca 11,6% Gef. Ca 11,6%

¹⁾ Siehe zum Beispiel R. J. Anderson, Fortschr. d. Chemie organ. Naturstoffe **3**, 145 (1939).

²⁾ J. Asselineau, C. r. **230**, 1620 (1950); J. Asselineau & E. Lederer, Nature **166**, 782 (1950).

³⁾ Über das entsprechende Salz der Salicylsäure siehe S. U. Pickering, Soc. **101**, 187 (1912).

$\text{Ca}[\text{Ca}(\text{PAS})_2]^{-2}$, 6 H_2O . Versetzt man eine wässrige Calcium-p-amino-salicylat-Lösung mit einer äquivalenten Menge frisch bereiteter Calciumhydroxyd-Aufschlammung, so tritt gewöhnlich zunächst Lösung des Calciumhydroxyds ein. Nach einigen Sekunden fällt jedoch das in Wasser sehr schwer lösliche Calciumsalz des Calciumkomplexes der p-Aminosalicylsäure aus.

Analysenwerte der lufttrockenen Substanz:

5,483 mg Subst. gaben 6,85 mg CO_2 und 2,33 mg H_2O

3,522 mg Subst. gaben 0,180 cm^3 N_2 (23°, 735 mm)

8,751 mg Subst. verloren bei 130° im Hochvakuum 1,880 mg H_2O

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{N}_2\text{Ca}_2, 6\text{H}_2\text{O}$ Ber. C 34,10 H 4,75 N 5,72 H_2O 22,02%

Gef. „ 34,28 „ 4,52 „ 5,72 „ 22,15%

Analysenwerte nach Trocknen im Vakuum bei 60°:

4,411 mg Subst. gaben 0,301 cm^3 N_2 (26°, 738 mm)

12,89 mg Subst. gaben 8,97 mg CaSO_4

0,0835 g Subst. verbrauchten 8,80 cm^3 0,1011-n. KMnO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{N}_2\text{Ca}_2$ Ber. N 7,23 Ca 20,96% Gef. N 7,57 Ca 20,49; 20,96%

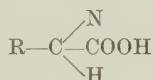
Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Chemischen Anstalt der Universität Basel (E. Thommen, V. Grieder).

Zusammenfassung.

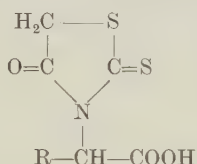
Von der p-Aminosalicylsäure konnten kristallisierte Komplexsalze mit Cu^{++} und Ca^{++} erhalten werden. Es wurde die tuberkulostatische Aktivität des Cu-haltigen Komplexsalzes an sich und in Gegenwart von überschüssigem Cu^{++} ermittelt.

Über die Herstellung einiger N-substituierter Rhodaninderivate

Über Verbindungen, die sich als strukturähnlich mit Aminosäuren formulieren lassen, und mit denen antagonistische Wirkungen erzielt wurden, liegt eine Reihe von Untersuchungen vor¹⁾²⁾. Im folgenden soll über einige Rhodanine berichtet werden, die aus Aminosäuren gewonnen wurden, und die insofern mit diesen als partiell ähnlich zu beschreiben sind, als sie noch das Profil



aufweisen. Der Stickstoff der NH₂-Gruppe ist in diesen Verbindungen zum Ringstickstoff des 2-Thio-4-oxo-thiazolidins geworden.



An Verbindungen dieser Art sind bisher lediglich die vom Glykoll und Alanin sich ableitenden Rhodanine bekannt geworden³⁻⁶⁾. *Körner*³⁾ hat die N-Rhodaninessigsäure und *Holmberg*⁵⁾ und *Andreasch*⁴⁾ haben das Alaninderivat hergestellt. Versuche von *Andreasch*, N-Rhodaninderivate von anderen Aminosäuren zu erhalten, führten zu keinem Erfolg.

Die eigenen Untersuchungen mit 7 Aminosäuren als Ausgangsmaterial zeigten zunächst ebenfalls, dass nicht mit allen eine Rhodaninbildung gelingt, und dass die Reinigung der gebildeten Rhodanine sehr grosse Schwierigkeiten bereitet. Nur das DL-Phenylalaninderivat konnte als Säure kristallisiert erhalten werden. Anderseits gelang es aber, diese Rhodaninderivate, und zwar von DL-Tyrosin, DL-Valin sowie auch von p-Aminobenzoesäure und p-Amino-

¹⁾ R. O. Roblin jr., Chem. Rev. **38**, 255 (1946).

²⁾ D. W. Woolley, A Study of Antimetabolites, J. Wiley, New York 1952.

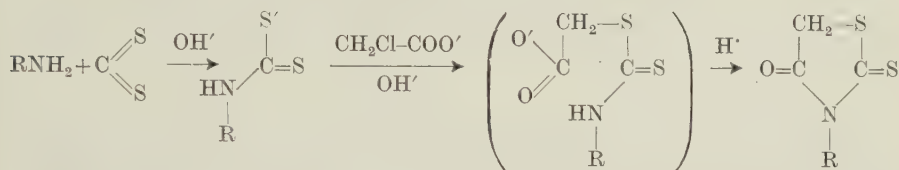
³⁾ H. Körner, B. **41**, 1904 (1908).

⁴⁾ R. Andreasch, M. **29**, 399 (1908); **31**, 785 (1911).

⁵⁾ B. Holmberg, C. r. Trav. Lab. Carlsberg Sér. Chim. **22**, 211 (1938).

⁶⁾ S. Kodama, Jap. J. of Chem. **1**, 81 (1922); C. **1923**, III, 205.

salicylsäure, in Form ihrer Ester kristallisiert zu erhalten. Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die zitierten Arbeiten von *Körner*, *Holmberg*, *Andreassch* und *Kodama*¹⁾.



Die öligen Produkte, die bei der Ringbildung aus DL-Valin, DL-Tyrosin, p-Aminobenzoesäure und p-Aminosalicylsäure entstanden, wurden mit Alkohol in Gegenwart von Salzsäure verestert. Selbst nach einer milden Verseifung dieser Ester konnten die gesuchten Säuren nicht rein isoliert werden²⁾.

Bei entsprechenden Versuchen mit DL-Leucin und DL-Norleucin wurde keines der gesuchten Rhodaninderivate erhalten³⁾.

Die biologische Untersuchung zeigte, dass DL- α -(Rhodanin-N)- β -(p-oxyphenyl)-propionsäure-äthylester auch in hohen Konzentrationen bei *E. coli* keine Wachstumshemmung bewirkt. DL- α -(Rhodanin-N)- β -phenylpropionsäure vermag dagegen an *Leuconostoc mesenteroides*, einem Phenylalanin essentiell benötigenden Mikroorganismus, eine L-Phenylalanin-ähnliche Wirkung zu entfalten. Wenn die wachstumsfördernde Wirkung von L-Phenylalanin als 1 angenommen wird, dann ist die Aktivität des DL-Rhodaninderivates 0,25.

Wir danken Herrn Dr. V. Kocer für die mikrobiologische Auswertung.

Experimenteller Teil⁴⁾.

DL- α -(Rhodanin-N)- β -phenylpropionsäure. 8,2 g DL-Phenylalanin werden mit einer Lösung von 6 g KOH in 50 cm³ Wasser neutralisiert und die mit 4 g Schwefelkohlenstoff gemischte Lösung schüttelt man über Nacht. Die rotbraune, homogen gewordene Flüssigkeit versetzt man dann mit 5 g Chloressigsäure und 7,5 g Soda in 25 cm³ Wasser und lässt 10 Std. bei 20° stehen. Die aufgehellte Lösung wird jetzt mit Essigsäure angesäuert, das ausgeschiedene Öl ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbliebene ölige Rückstand wurde mit Benzol-Petroläther kristallisiert erhalten. Ausbeute 6,5 g vom Smp. 170–173°. Zur Analyse wurde die DL- α -(Rhodanin-N)- β -phenylpropionsäure mehrmals im Hochvakuum bei 170° Badtemperatur sublimiert.

4,123 mg Subst. gaben 7,71 mg CO₂ und 1,45 mg H₂O

7,710 mg Subst. gaben 0,333 cm³ N₂ (25°, 742 mm)

C₁₂H₁₁O₃NS₂ Ber. C 51,23 H 3,94 N 4,98%

Gef. „ 51,04 „ 3,94 „ 4,83%

¹⁾ Über die begrenzenden Faktoren dieser Reaktion vgl. *N. Campbell & J. McKail*, Soc. **1948**, 1251.

²⁾ Vgl. *J. Ginsburg & S. Bondzynski*, B. **19**, 114, 117 (1886).

³⁾ Aus Leucin wurde eine kristallisierte Verbindung gewonnen, deren Analyse auf die Formel C₁₃H₂₃O₄NS₂ stimmt, und die vermutlich den ringoffenen Ester darstellt.

⁴⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

DL- α -(Rhodanin-N)- β -(p-oxyphenyl)-propionsäure-äthylester. 9 g DL-Tyrosin werden mit 9 g KOH in 50 cm³ Wasser versetzt, und die erkaltete Lösung schüttelt man mit 4 g Schwefelkohlenstoff über Nacht. Die vom überschüssigen Schwefelkohlenstoff befreite rotbraune Lösung wird mit 5 g Chloressigsäure und 7,5 g Soda in 15 cm³ Wasser versetzt und weitere 10 Std. stengelassen. Das mit 5-n. Salzsäure versetzte Reaktionsgemisch (kongosauer) wird ausgeäthert, die ätherische Lösung mit 2-n. Salzsäure und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausbeute 10,2 g Öl.

5 g dieses Öls werden in 50 cm³ abs. Alkohol und unter Einleiten von trockenem Salzsäuregas 8 Std. gekocht. Der überschüssige Alkohol wird im Vakuum verdampft, der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und der Ester mit Äther extrahiert. Das nach dem Trocknen über Natriumsulfat und nach Verdampfen des Äthers erhaltene Öl kristallisiert nach einigem Stehen. Ausbeute 1,62 g. Aus Alkohol Kristalle vom Smp. 135°.

4,110 mg Subst. gaben 7,835 mg CO₂ und 1,686 mg H₂O

6,588 mg Subst. gaben 0,250 cm³ N₂ (23°, 727 mm)

C₁₄H₁₅O₄NS₂ Ber. C 51,70 H 4,60 N 4,30%

Gef. „ 51,91 „ 4,58 „ 4,19%

DL- α -(Rhodanin-N)-isovaleriansäure-äthylester. 10 g DL-Valin werden mit 12 g KOH in 50 cm³ Wasser versetzt und mit 4 g Schwefelkohlenstoff über Nacht geschüttelt. Am anderen Tag wird die Lösung vom nicht umgesetzten CS₂ abgetrennt und mit 10 g Chloressigsäure und 6 g Natriumcarbonat in 15 cm³ Wasser versetzt. Nach 2 Std. wird das Gemisch mit 5-n. Salzsäure angesäuert, das ausgeschiedene Öl mit Äther extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Der durch Verdampfen des Äthers gewonnene ölige Rückstand wird in 75 cm³ abs. Alkohol gelöst und in die siedende Lösung 8 Std. trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Nach dem Verdampfen des Alkohols erhält man einen Rückstand, der mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und mit Äther extrahiert wird. Die ätherische Lösung gibt nach dem Eindampfen ein Öl, das nach einigen Tagen kristallisiert. Ausbeute 2,5 g. Hochvakuumsublimation bei 50° Badtemperatur und Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser gab Kristalle vom Smp. 50—53°.

3,160 mg Subst. gaben 5,320 mg CO₂ und 1,67 mg H₂O

5,685 mg Subst. gaben 0,270 cm³ N₂ (21°, 730 mm)

C₁₀H₁₁O₃NS₂ Ber. C 45,98 H 5,79 N 5,36%

Gef. „ 45,94 „ 5,91 „ 5,29%

N-(α -Carbäthoxy-isoamyl)-carbäthoxymethyl-dithiocarbaminat (?) 13,1 g DL-Leucin werden mit einer Lösung von 8 g Natriumhydroxyd in 50 cm³ Wasser neutralisiert. Die erhaltene Lösung schüttelt man mit 10 g CS₂ über Nacht. Am nächsten Tag wird die Mischung vom überschüssigen CS₂ abgetrennt und mit einer Lösung von 10 g Chloressigsäure, welche mit 15 g Soda in 50 cm³ Wasser neutralisiert waren, versetzt. Nach weiteren 12 Std. wird die hellgelb gewordene Lösung mit 50 cm³ 5-n. HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers werden 21 g öliger Rückstand erhalten.

Dieses Öl wird in 20 g abs. Alkohol und 100 cm³ Chloroform gelöst und in einem Veresterungsapparat¹⁾ mit 0,5 g Sulfosalicylsäure auf dem siedenden Wasserbad umgesetzt. Es schied sich in mehreren Versuchen die 1,5—2fache Menge der für die Veresterung der erwarteten DL- α -(Rhodanin-N)-isocaprönsäure berechneten Menge Wasser ab.

Nach 6 Std. Kochen werden das Chloroform und der Alkohol verdampft und der Rückstand in Äther gelöst. Die sauren Anteile werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgetrennt und die ätherische Schicht mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Aus dem öligen Rückstand konnten 7,85 g

¹⁾ Zur Veresterung wurde die in Org. Synth. Coll. Vol. I, p. 247 und 422, beschriebene Apparatur verwendet.

Kristalle gewonnen werden¹⁾. Wiederholtes Umkristallisieren aus Petroläther gab 7,2 g Kristalle vom Smp. 66–67°.

4,631 mg Subst. gaben	8,26 mg CO ₂	und	3,12 mg H ₂ O
6,840 mg Subst. gaben	0,258 cm ³ N ₂	(20°, 744 mm)	
4,018 mg Subst. verbrauchten	2,59 cm ³ 0,02-n. J ₂ -Lösung		
C ₁₃ H ₂₃ O ₄ NS ₂	Ber. C 48,60	H 7,17	N 4,36
	Gef. „ 48,67	„ 7,54	„ 4,30
			S 19,90%
			„ 20,66%

p-(Rhodanin-N)-benzoesäure-äthylester. 27,4 g p-Aminobenzoesäure werden mit 18 g KOH in 100 cm³ Wasser neutralisiert. Die erkaltete Lösung wird über Nacht mit 17 g Schwefelkohlenstoff geschüttelt, darauf vom unverbrauchten CS₂ befreit und mit 20 g Chloressigsäure und 12 g NaOH in 50 cm³ Wasser versetzt. Das bei Zimmertemperatur weitere 10 Std. sich selbst überlassene Reaktionsgemisch wird dann mit 5-n. Salzsäure angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, zunächst mit 2-n. Salzsäure und dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Es wird im mit Schwefelsäure beschickten Exsikkator getrocknet. Ausbeute 26,4 g (54% d. Th.). Smp. zwischen 120° und 130°. Die Substanz konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

13 g unreine Säure werden in 50 cm³ abs. Alkohol gelöst und in die siedende Lösung 8 Std. trockenes HCl-Gas langsam eingeleitet. Der nach dem Einengen kristallisierende p-(Rhodanin-N)-benzoesäure-äthylester wurde aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 122°. Ausbeute 19,8% (bezogen auf p-Aminobenzoesäure).

2,706 mg Subst. gaben	5,04 mg CO ₂	und	0,96 mg H ₂ O
4,600 mg Subst. gaben	0,183 cm ³ N ₂	(24°, 733 mm)	
C ₁₂ H ₁₁ O ₃ NS ₂	Ber. C 51,23	H 3,94	N 4,98%
	Gef. „ 50,83	„ 3,97	„ 4,87%

p-(Rhodanin-N)-salicylsäure-äthylester. 20 g p-Aminosalicylsäure wurden mit 21 g KOH in 100 cm³ Wasser neutralisiert. Die Lösung wurde 10 Std. mit 8,5 g Schwefelkohlenstoff geschüttelt. Die vom CS₂ befreite Lösung wurde mit 13 g Chloressigsäure und 7,5 g Natriumcarbonat in 50 cm³ Wasser versetzt. Nach 10 Std. erhält man beim Ansäuern einen Niederschlag, der abgenutscht, zweimal mit 2-n. Salzsäure und dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen wurde.

3,5 g der rohen Säure wurden in 50 cm³ abs. Alkohol gelöst und in die siedende Lösung ein schwacher Strom von trockenem HCl-Gas während 8 Std. eingeleitet. Nach dieser Zeit kristallisiert beim Einengen 1,1 g Ester aus. Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser gab goldgelben p-(Rhodanin-N)-salicylsäure-äthylester vom Smp. 161–163°.

2,867 mg Subst. gaben	5,060 mg CO ₂	und	1,000 mg H ₂ O
3,757 mg Subst. gaben	0,161 cm ³ N ₂	(21°, 724 mm)	
C ₁₂ H ₁₁ O ₄ NS ₂	Ber. C 48,48	H 3,73	N 4,71%
	Gef. „ 48,16	„ 3,90	„ 4,74%

Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer danken wir für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel) und dem Mikroanalytischen Laboratorium der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel.

Zusammenfassung.

Es wurden Rhodaninderivate von einigen Aminosäuren und aromatischen Aminen bereitet.

¹⁾ Impfkristalle vom Smp. 66° wurden durch chromatographische Reinigung über Aluminiumoxyd und Elution mit Benzol erhalten.

Curriculum vitae.

Am 8. Januar 1925 wurde ich, *Fernand Guy Zuber*, in Basel geboren. Meine Eltern sind Paul und Marie Zuber-Fleury, Mechaniker in Delsberg. Mein Heimatort ist Günsberg (Solothurn).

Ich besuchte in Delémont die Primarschule und das Progymnasium. In Porrentruy besuchte ich das Gymnasium und schloss im Juli 1943 mit der Maturität Typus C ab.

Darauf immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und bildete mich zunächst bei Herrn Prof. Erlenmeyer in anorganischer Chemie aus, die ich im Juli 1946 mit dem Vorexamen abschloss. Dann absolvierte ich das organisch-chemische Praktikum bei Herrn Prof. Reichstein und bestand das organisch-chemische Vorexamen im Sommer 1948. Die Dissertation begann ich im Herbst 1948 bei Herrn Prof. Erlenmeyer und beendete sie im Januar 1951. Als Nebenfächer wählte ich Physik, Physikalische Chemie und Mineralogie und beschloss sie mit den entsprechenden Examina.

Seit Oktober 1948 war ich Hilfsassistent, von Oktober 1949 bis November 1950 Unterrichtsassistent.

Während meines Studiums besuchte ich die Vorlesungen und die Praktika der Herren Professoren und Dozenten Erlenmeyer, Grob, Huber, Kuhn, Miescher, Reichstein, Reinhard, Ruggli, Schlittler, Viollier, Wizinger, Zickendraht.

